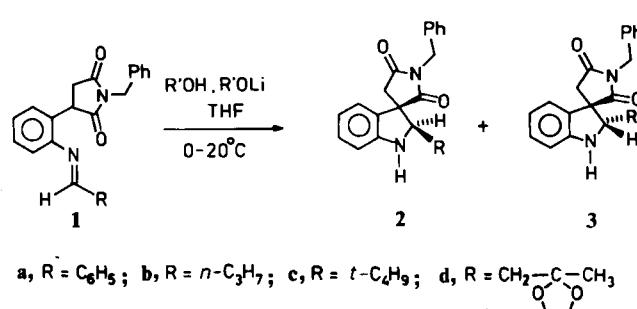


# Hochenantioselektive Synthese eines 2,3-Dihydroindols mit Hilfe von N-Methylephedrin

Von Robert Jan Vijn, W. Nico Speckamp\*,  
Bart S. de Jong und Henk Hiemstra

Das Nonplusultra der asymmetrischen Synthese ist die einstufige Herstellung enantiomerenreiner Verbindungen aus prochiralen Edukten unter Verwendung chiraler Katalysatoren<sup>[1]</sup>. Reaktionen, die diesem Ideal nahe kommen, sind noch immer selten<sup>[2]</sup>. Wir fanden eine derartige Umsetzung bei unseren Untersuchungen zur Synthese von Dihydroindolen<sup>[3]</sup>, nützlichen Zwischenprodukten bei der Totalsynthese von Mitomycinen und Indolalkaloiden<sup>[4,8]</sup>.

Die Cyclisierung der Azomethine **1** zu den 2,3-Dihydroindolen **2** und **3** gelingt mit Lithium- oder Natriumalkoxid in Gegenwart des korrespondierenden Alkohols in Tetrahydrofuran (THF) bei 0–20°C. Wird ein sperriger sekundärer oder ein tertiärer Alkohol verwendet, so entstehen vorwiegend die *cis*-2,3-Dihydroindole **2** (<10% *trans*-Isomer **3**)<sup>[3]</sup>. Kürzlich fanden wir eine geringe asymmetrische Induktion (*ee*=17–31%) bei dieser Cyclisierung, wenn wir chirale Alkohole wie (–)-Menthol oder (–)-Borneol verwendeten<sup>[5]</sup>. Die Enantioselektivität wird weder von der Struktur des Alkohols noch von der des Azomethins und auch nicht vom Kation oder von der Temperatur beeinflußt.



Wir berichten hier über die Verwendung chiraler β-Aminoalkohole, die schon früher als chirale Basen in katalytischen Prozessen erfolgreich eingesetzt wurden<sup>[6]</sup>. Chinin und (*S*)-*N*-Methylprolinol gabten geringe chemische und/oder optische Ausbeuten, einzig die Ergebnisse mit Ephedrin-Derivaten waren gut (Tabelle 1). Aus dem Azomethin **1b** entsteht in THF bei Umsetzung mit dem Reagens aus 1 Äquiv. *n*BuLi und 2.5 Äquiv. (+)-(1*S*,2*R*)-*N*-Methylephedrin **4b** in 50% Ausbeute und mehr als 95% *ee* das (–)-2,3-Dihydroindol **2b**<sup>[7]</sup> (Tabelle 1, Nr. 4). Das andere Enantiomer konnte im Rohprodukt <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch nicht nachgewiesen werden<sup>[5,7]</sup>. Das (–)-(1*R*,2*S*)-*N*-Methylephedrin **5b** führte zum reinen (+)-Enantiomer von **2b** (Nr. 5).

Der Erfolg dieser asymmetrischen Synthese ist leider extrem stark von der Struktur des Substrats und der Art des Katalysators abhängig: Wird Li<sup>+</sup> durch Na<sup>+</sup> ersetzt (Nr. 6), sinkt der *ee*-Wert drastisch; Ephedrin **4a** (Nr. 2, 3) und *N*-Benzoylephedrin (Nr. 10) sind als chirale Katalysatoren nutzlos; größere Substituenten anstelle der zweiten *N*-Methylgruppe in **4b** (Nr. 7–9) sind ebenfalls von Nachteil; schließlich ist auch die Natur von R im Azomethin **1** bedeutsam (Nr. 1, 4, 11, 12).

[\*] Prof. Dr. W. N. Speckamp, R. J. Vijn, B. S. de Jong, Dr. H. Hiemstra  
Laboratory of Organic Chemistry, University of Amsterdam  
Nieuwe Achtergracht 129, NL-1018 WS Amsterdam (Niederlande)

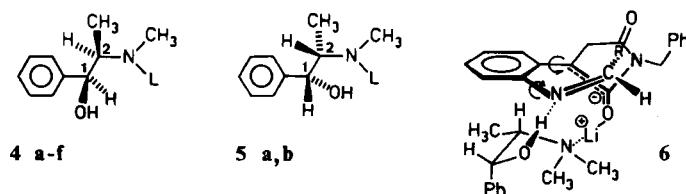


Tabelle 1. Enantioselektive Synthese der Dihydroindole **2** aus den Azomethinen **1** [a]. Kation: Li<sup>+</sup>.

Nr.	Azo-methin [b]	Katalysator	Prod.	Ausb. [%] [c]	ee [%] [d]	Drehzinn (CHCl <sub>3</sub> )
1	<b>1a</b>	<b>4b</b> , L=CH <sub>3</sub>	<b>2a</b>	53	<10	
2	<b>1b</b>	<b>4a</b> , L=H	<b>2b</b>	51	12 (+)	
3 [e]	<b>1b</b>	<b>4a</b> , L=H	<b>2b</b>	57	<10	
4	<b>1b</b>	<b>4b</b> , L=CH <sub>3</sub>	<b>2b</b>	50	>95 (–)	
5	<b>1b</b>	<b>5b</b> , L=CH <sub>3</sub>	<b>2b</b>	50	>95 (+)	
6 [e]	<b>1b</b>	<b>5b</b> , L=CH <sub>3</sub>	<b>2b</b>	30	20 (+)	
7	<b>1b</b>	<b>4c</b> , L=C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<b>2b</b>	64 [c]	73 (–)	
8	<b>1b</b>	<b>4d</b> , L=CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	<b>2b</b>	60	38 (–)	
9	<b>1b</b>	<b>4e</b> , L=CH <sub>2</sub> Ph	<b>2b</b>	48	26 (–)	
10	<b>1b</b>	<b>4f</b> , L=COPh	<b>2b</b>	44	<10	
11	<b>1c</b>	<b>4b</b> , L=CH <sub>3</sub>	<b>2c</b>	70	37 (–)	
12	<b>1d</b>	<b>4b</b> , L=CH <sub>3</sub>	<b>2d</b>	57	50 (–)	

[a] Arbeitsvorschrift: [7]. [b] **4a** und **5a** sind kommerziell erhältlich, **4b**–**4f** und **5b** wurden aus **4a** bzw. **5a** entweder durch reduktive Methylierung (**4b**, **5b**) [9] oder durch Acylierung (**4f**), gefolgt von einer LiAlH<sub>4</sub>-Reduktion (**4c**–**4e**) hergestellt. [c] Ausbeute an isoliertem Produkt außer bei Nr. 7 (H-NMR). [d] <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch mit Eu(hfc)<sub>3</sub> bestimmt [5, 7]. [e] Kation: Na<sup>+</sup>.

Um die Bildung des *cis*-Produkts bei dieser Ringschlußreaktion – einer disrotatorischen 1,5-Eletrocyclisierung<sup>[3,10]</sup> – zu erklären, nehmen wir an, daß die Azomethingruppe im Edukt *Z*-konfiguriert ist und das Imidenolat mit dem Enolatsauerstoff in Richtung der Azomethingruppe zeigt; beide Molekülteile sind helixartig angeordnet. Der vorteilhafte Einfluß der Hydroxygruppe wird durch eine Wasserstoffbrückenbindung mit dem Azomethinstickstoff O–H···N im Übergangszustand hervorgerufen. Im geordneten Übergangszustand ist ferner die tertiäre Aminogruppe über Li<sup>+</sup> an den Enolatsauerstoff gebunden (siehe 6). Dies Modell erklärt den negativen Einfluß von Na<sup>+</sup> und von dem *N*-Benzoylrest auf die *ee*-Werte: Wegen der schwachen Lewis-Acidität von Na<sup>+</sup> und der schwachen Lewis-Basizität des Amidstickstoffs ist die Wechselwirkung zwischen Enolat und Katalysator in beiden Fällen geringer. Da schon früher die Umwandlung von *rac*-**2d** in *rac*-Vindorosin gelang<sup>[8]</sup>, können die hier mitgeteilten Befunde formal als enantioselektive Synthese dieses Alkaloids betrachtet werden.

Eingegangen am 26. September,  
in veränderter Fassung am 7. November 1983 [Z 572]

- [1] J. W. ApSimon, R. P. Seguin, *Tetrahedron* 35 (1979) 2797; H. Wijnberg, *CHEMTECH* 1982, 116.
- [2] Ein altes und ein neues Beispiel: Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* 39 (1974) 1615; T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 5976.
- [3] W. N. Speckamp, S. J. Veenstra, J. Dijkink, R. Fortgens, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 4643. Übersicht über 1,5-Eletrocyclisierungen: R. Huisgen, *Angew. Chem.* 92 (1980) 979; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 947.
- [4] S. J. Veenstra, W. N. Speckamp, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 4645; J. Dijkink, J. N. Zonjee, B. S. de Jong, W. N. Speckamp, *Heterocycles* 20 (1983) 1255.
- [5] S. J. Veenstra, W. N. Speckamp, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1982, 369.
- [6] H. Hiemstra, H. Wynberg, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 417.
- [7] Arbeitsvorschrift: Zu einer gut gerührten Lösung von 270 mg (1.63 mmol) (1*S*,2*R*)-*N*-Methylephedrin **4b** ([α]<sub>578</sub><sup>RT</sup> +25 (c=6, EtOH) in 5 mL THF

wurden unter  $N_2$  bei  $0^\circ C$  0.4 mL einer 1.6 N  $n$ BuLi-Hexanlösung (0.64 mmol) gegeben. Nach 2 min wurde eine Lösung von 210 mg (0.63 mmol) des Azomethins **1b** in 1 mL Toluol zugefügt. Die entstehende blaue Lösung, die sich langsam rot färbte, wurde 45 min bei  $0^\circ C$  gerührt. Es wurde mit 5 mL 2 N Salzsäure hydrolysiert und mit  $3 \times 10$  mL Ether extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten Etherphasen über  $Na_2SO_4$  und Entfernung des Solvens waren 110 mg eines schwachgelben Öls zurückgeblieben. Säulenchromatographie [SiO<sub>2</sub> (70–150 mesh), EtOAc/Hexan (1 : 2)] ergaben 104 mg (0.31 mmol, 50%) **2b** (schwachgelbe Kristalle,  $F_p$ =118–119°C (EtOAc/Hexan);  $F_p$ (rac-2b)=125–126°C [3, 8]).  $[\alpha]_{D}^{25} = -71$  ( $c=5.25$ , CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr): 3320 (NH), 1760 und 1685 (C=O), 1600, 1385, 1340, 1165, 935, 695 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta=7.45$ –6.65 (m, 9H), 4.70 (d, 1H,  $J=14$  Hz,  $CH_2H_5Ph$ ), 4.61 (d, 1H,  $J=14$  Hz,  $CH_2H_5Ph$ ), 3.85–3.70 (m, 2H, NH und  $>CH-nPr$ ), 3.17 (d, 1H,  $J=19$  Hz,  $-CH_2H_5CON\bigtriangleup$ ), 2.70 (d, 1H,  $J=19$  Hz,  $-CH_2H_5CON\bigtriangleup$ ), 1.7–1.1 (m, 4H,  $CH_2CH_2$ ), 0.79 (t, 3H,  $CH_3$ ). Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum veränderte sich bei Zugabe von Eu(hfc)<sub>3</sub> nicht (beim Racemat spaltet das Signal bei  $\delta=3.17$  in zwei Doublets gleicher Intensität auf).

- [8] S. J. Veenstra, Dissertation, Universität Amsterdam 1982.  
[9] H. T. Clark, H. B. Gillespie, S. Z. Weissbach, *J. Am. Chem. Soc.* 55 (1933) 4571.  
[10] D. N. Reinhoudt, G. W. Visser, W. Verboom, P. H. Benders, M. L. M. Pennings, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 4775.

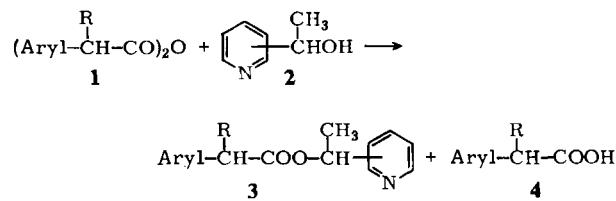
## Optisch aktive $\alpha$ -Arylcabsonsäuren durch Kinetische Enantiomerentrennung: Pyrethroidsäuren\*\*

Von Holger Gärtner, Ulrich Salz und Christoph Rühardt\*

Ein kürzlich beschriebenes Verfahren zur Herstellung optisch aktiver  $\alpha$ -Arylcabsonsäuren durch basekatalysierte Umsetzung von Alkyl(aryl)ketenen mit optisch aktiven Alkoholen bringt zwar gute optische Ausbeuten an isoliertem Ester, ist aber wegen der hohen Reaktivität der Ketene – auch wenn deren Isolierung zu umgehen ist – gegen Störreaktionen anfällig<sup>[1, 2]</sup>. Wir haben nun gefunden, daß optisch aktive  $\alpha$ -Arylcabsonsäuren **4** und deren Ester **3** in ausgezeichneten chemischen und optischen Ausbeuten zu gewinnen sind, wenn man die Diastereomerenüberschüsse der  $\alpha$ -Arylcabsonsäure-anhydride **1** mit der *stöchiometrischen* Menge an optisch aktivem 1-(3-Pyridyl)- **2a** oder 1-(4-Pyridyl)ethanol **2b** in Toluol bei Raumtemperatur umsetzt.

Tabelle 1 zeigt, daß die Anreicherung eines Enantiomers der Cabsonsäuren in den Estern **3** bis zu 100% betragen kann; in den gleichzeitig entstehenden Cabsonsäuren **4** ist das andere Enantiomer angereichert. Da die Cabsonsäure **4** bei Rückführung in das Anhydrid **1** mit siedendem Acetanhydrid und Pyridin wieder racemisiert<sup>[3]</sup>, eignet sich dieses Verfahren zur vollständigen Umwandlung einer racemischen  $\alpha$ -Arylcabsonsäure in ihren optisch aktiven Ester **3**. Ein weiterer Vorteil der 1-Pyridylethanole **2** ist, daß sich ihre Ester **3** ohne Gefahr der Racemisierung des Alkohols ( $S_N1$ ) oder der Eliminierung ( $E_1$ ) säurekatalysiert glatt hydrolysierten lassen; dabei wird optisch reines **2** zurückgewonnen<sup>[4]</sup>. Die Protonierung am Stickstoff verhindert einerseits Reaktionen nach  $S_N1$  oder  $E_1$  im Alkoholteil und erhöht andererseits die Qualität des Alkohols als austretende Gruppe bei der Esterhydrolyse nach dem Additions-Eliminierungs-Mechanismus ( $A_{CE}2$ )<sup>[5]</sup>. Außerdem können beide Enantiomere der Alkohole **2** leicht durch Racematspaltung mit Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure erhalten werden<sup>[6]</sup>.

Das Verfahren eignet sich hervorragend zur Gewinnung optisch aktiver 2-Aryl-3-methylbuttersäuren vom Typ **4** ( $R=2-C_3H_7$ ,  $Aryl=C_6H_5$ ,  $4-Cl-C_6H_4$  oder  $4-$



**a:** 3-Pyridyl; **b:** 4-Pyridyl

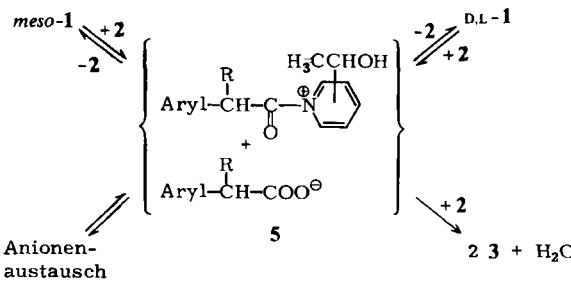
Tabelle 1. Reaktion der  $\alpha$ -Arylcabsonsäure-anhydride **1** ( $c=0.1$  mol/L) mit 1-Pyridylethanolen **2** in Toluol (Molverhältnis **1** : **2** = 1 : 1) zu Estern vom Typ **3** und Säuren vom Typ **4**.

Aryl	R	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>T</b> [°C]	<b>3</b>		<b>4</b>	
					Ausb. [%]	<i>de</i> [a] [%]	Ausb. [%]	<i>ee</i> [b] [%]
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	(S)-(-)-2b	25	77	74	70	62	
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(S)-(-)-2b	22	93	82	90	54	
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	rac-2b	22	96	92	—	—	
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	(S)-(-)-2b	23	99	76	99	50	
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	(R)-(+)-2b	23	95	100	89	64	
4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	(S)-(-)-2b	23	94	82	88	49	
4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	rac-2b	23	96	94	—	—	
4-CIC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	(R)-(+)-2b	25	96	74	82	38	
4-CIC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	(S)-(-)-2a	23	94	70	78	46	
4-CIC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	rac-2b	24	92	82	—	—	

[a] *de* = Diastereomerenüberschub an (S,S)-3 (mit (S)-(-)-2) oder (R,R)-3 (mit (R)-(+)-2), durch GC bestimmt; Fehler  $\pm 2\%$ . [b] *ee* = Enantiomerenüberschub; mit (S)-(-)-2 entsteht bevorzugt die (R)-Carbonsäure **4**; aus  $[\alpha]_D$  bestimmt; Fehler  $\pm 5\%$ .

CH<sub>3</sub>O–C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), die als Pyrethroidsäuren<sup>[7]</sup> in synthetischen Insektiziden wie dem hochwirksamen Fenvalerat<sup>[7, 8]</sup> angewendet werden. Der Befund, daß racemisches **2** zu gleichchem oder sogar etwas höherem Diastereomerenüberschub in **3** führt als (S)- oder (R)-2, spricht für kinetische Enantiomerentrennung<sup>[3, 9]</sup>. Kinetische Enantiomerentrennung bei der Reaktion chiraler sekundärer Alkohole mit einem Überschuß von  $\alpha$ -Phenylbuttersäureanhydrid in Pyridin ist als Horeau-Methode zur analytischen Bestimmung der absoluten Konfiguration sekundärer Alkohole bekannt<sup>[3, 10]</sup>. Sie wurde gelegentlich bei Verwendung von optisch aktivem Menthol als Alkoholkomponente auch umgekehrt zur Konfigurationsbestimmung von Carbonsäuren verwendet<sup>[3, 10]</sup>. Der Vorteil der 1-Pyridylethanole **2** ist, daß trotz stöchiometrischer Reaktionsführung höhere optische Ausbeuten im Ester **3** erreicht werden als bisher<sup>[3, 10]</sup>, wodurch die Reaktion präparativ verwendbar wird.

Um diese Befunde zu verstehen, muß man annehmen, daß die diastereomeren Anhydride **1** unter den Reaktionsbedingungen äquilibrieren. Die maßgebende Zwischenstufe für die Äquilibrierung und ebenso für den kinetisch entscheidenden Acylierungsschritt dürfte **5** sein. Es ist sogar möglich, daß am Selektivitätsbestimmenden Acylierungsschritt zwei Moleküle **5** beteiligt sind. Es wurde noch nicht geprüft, ob es unter den Reaktionsbedingungen neben der meso-D,L-Äquilibrierung auch zur basekatalysierten Racemisierung des Anhydrids kommt.



[\*] Prof. Dr. C. Rühardt, Dipl.-Chem. H. Gärtner, Dipl.-Chem. U. Salz  
Chemisches Laboratorium der Universität  
Albertstraße 21, D-7800 Freiburg

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. Der Fa. Rasching, Ludwigshafen, danken wir für die Acetylpyridine.